

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-511547

(P2005-511547A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 277/20

A61K 31/381

A61K 31/426

A61P 35/00

C07D 277/36

F I

C07D 277/36

A61K 31/381

A61K 31/426

A61P 35/00

C07D 333/18 C S P

テーマコード (参考)

4C033

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-538145 (P2003-538145)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月15日 (2002.10.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年4月26日 (2004.4.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/031568
 (87) 国際公開番号 W02003/035629
 (87) 国際公開日 平成15年5月1日 (2003.5.1)
 (31) 優先権主張番号 60/352,012
 (32) 優先日 平成13年10月25日 (2001.10.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590005922
 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
 ELI LILLY AND COMPANY
 アメリカ合衆国46285インディアナ州
 インディアナポリス市、リリー・コーポ
 レイト・センター
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100103230
 弁理士 高山 裕貢
 (74) 代理人 100087114
 弁理士 齋藤 みの里

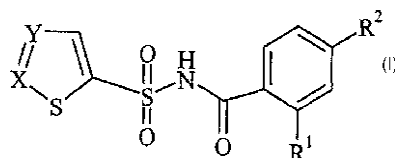
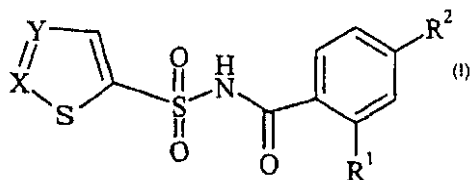
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍薬としてのチオペン-およびチアゾール-スルホンアミド

(57) 【要約】

本発明は、以下の式(I)：

【化1】



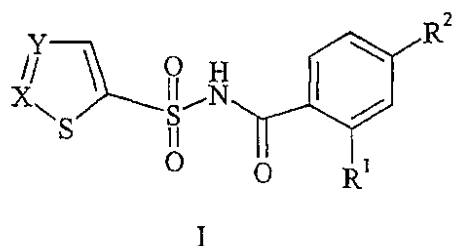
で示される抗新生物化合物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

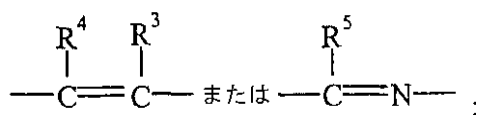


10

[式中、

-X=Y-は以下：

【化 2】



で示され、

R¹は、ハロ、C₁-C₆アルキルおよびCF₃からなる群から選択され、R²は、ハロ、-NO₂、C₁-C₆アルキルおよびCF₃からなる群から選択され、R³は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオまたはハロであり、R⁴は、H、ハロ、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルキル、-COO(C₁-C₆アルキル)、場合によりC₁-C₄アルコキシで置換されているC₁-C₆アルキル、シアノ、C₁-C₆アルキルチオ、CF₃、S-フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、R⁵は、ハロ、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₄アルコキシである]

で示される化合物またはその製薬上許容される塩基付加塩。

【請求項 2】

R¹およびR²は独立して、ハロまたはC₁-C₆アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

30

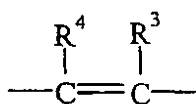
【請求項 3】

R¹およびR²が両方共、クロロまたはプロモであるか、またはR¹はメチルであり、R²はクロロである、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

-X=Y-が以下：

【化 3】



40

で示される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R³がH、クロロ、プロモ、メチル、メトキシおよびメチルチオから選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R⁴がH、クロロ、プロモ、メチル、エチル、プロピル、メチルチオ、CH₂OCH₃、メトキシ、シアノ、S-フェニルおよびピリジニルから選択される、請求項 4 または 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-プロモチオフェン-2-スルホンアミドまたはその製薬上

50

許容される塩基付加塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

N-[4-クロロ-2-メチル-ベンゾイル]-5-クロロチオフェン-2-スルホンアミドまたはその塩基付加塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

製薬上許容される塩基付加塩がナトリウム塩である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

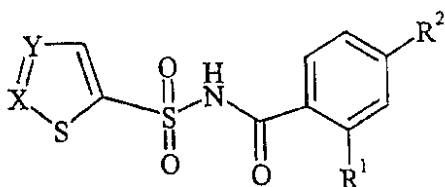
N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドナトリウム塩である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

哺乳動物における感受性のある新生物を治療する方法であって、式 I :

【化 4】



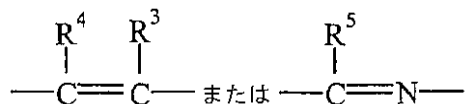
I

20

[式中、

-X=Y-は以下：

【化 5】



で示され、

R¹は、ハロ、C₁-C₆アルキルおよびCF₃からなる群から選択され、

R²は、ハロ、-NO₂、C₁-C₆アルキルおよびCF₃からなる群から選択され、

30

R³は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオまたはハロであり、

R⁴は、H、ハロ、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルキル、-COO(C₁-C₆アルキル)、場合によりC₁-C₄アルコキシで置換されているC₁-C₆アルキル、シアノ、C₁-C₆アルキルチオ、CF₃、S-フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、

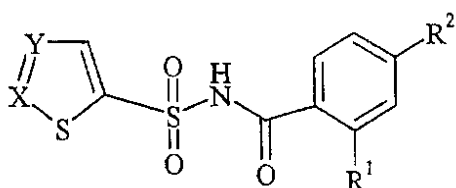
R⁵は、ハロ、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₄アルコキシである]

で示される化合物またはその製薬上許容される塩基付加塩を腫瘍細胞崩壊に有効な量で、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 12】

式 I :

【化 6】



I

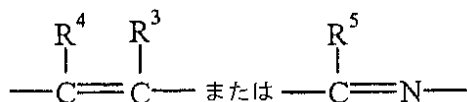
40

[式中、

-X=Y-は以下：

50

【化7】



で示され、

R¹は、ハロ、C₁-C₆アルキルおよびCF₃からなる群から選択され、

R²は、ハロ、-NO₂、C₁-C₆アルキルおよびCF₃からなる群から選択され、

R³は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオまたはハロであり、

R⁴は、H、ハロ、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルキル、-COO(C₁-C₆アルキル)、場合によりC₁-C₄アルコキシで置換されているC₁-C₆アルキル、シアノ、C₁-C₆アルキルチオ、CF₃、S-フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、

R⁵は、ハロ、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₄アルコキシである]

で示される化合物またはその製薬上許容される塩基付加塩を、製薬上許容されるキャリアまたは賦形剤と混合して含有する医薬製剤。

10

【請求項13】

N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-プロモチオフェン-2-スルホンアミドまたはその製薬上許容される塩基付加塩を含有する請求項12に記載の医薬製剤。

【請求項14】

N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-プロモチオフェン-2-スルホンアミドナトリウム塩を含有する、請求項13に記載の医薬製剤。

20

【請求項15】

感受性のある新生物の治療のための医薬の製造における、請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物または製薬上許容される塩の使用。

【請求項16】

感受性のある新生物が、結腸または直腸の腫瘍である、請求項15に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

30

【0001】

近年、新生物疾患に対抗するための化学薬剤および治療レジメの開発に、基本的な進歩が達成されている。これらの継続的な進歩にもかかわらず、癌は耐え難いレベルで疼痛および苦痛をヒトに強い続けている。(特に手術不能または転移性固形癌の領域における)悪性新生物および白血病の新規かつより良い治療方法に対する必要性により、新規なクラスの化合物を創作するための不断の努力がなされつづけている。新生物に関する基本的な生物学的プロセスに関連する近年の大量の情報により、腫瘍の多様性(heterogeneity)がより深く理解されるようになった。新生物細胞集団における非常に顕著な多様性のために、新規な化学療法剤は広範な活性スペクトルおよび容認できる治療インデックスを有する必要がある。さらに、このような薬剤は化学的に安定でなければならず、他の薬剤と適合性でなければならない。また、化学療法レジメはいずれも患者に対して可能な限り便利で痛みのないものであることが重要である。

40

【0002】

化学療法および放射線療法は頻繁に癌の治療に用いられ、それらに悪性疾患が何らかの応答を示すことがあるが、ほとんど治療不可能である。悪性細胞および間質細胞(内皮細胞を含む)の増殖を通して、ほとんどの固形癌は塊で増加する。腫瘍が直径2~3mmよりも成長するためには、脈管構造を形成しなければならない(血管新生として公知のプロセスである)。アンジオスタチンおよびエンドスタチンによる腫瘍誘発性の血管新生の抑制により、抗腫瘍活性を生じることが報告されている(O'Reillyら、Cell, 88, 277-285 (1997))。血管新生はほとんどの固形腫瘍の塊での増殖に不可欠な構成要素であるので、この

50

プロセスの阻害に関する新規薬剤の開発は抗腫瘍治療に対する有望なアプローチを示す。この抗腫瘍治療に対するアプローチは、従来の化学療法の毒性副作用または薬剤耐性誘発特性を有さないかもしれない(Judah Folkman, Endogenous Inhibitors of Angiogenesis, The Harvey Lectures, Series 92, 65-82頁、Wiley-Liss Inc., (1998))。

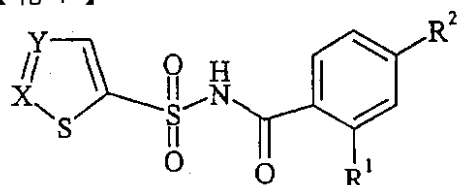
【0003】

本発明は、感受性のある新生物の治療において有用な新規なN-[ベンゾイル]-ヘテロアリアルスルホンアミド化合物を提供する。

【0004】

本発明は、式 I :

【化1】

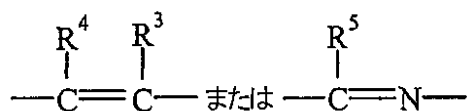


I

[式中、

-X=Y-は以下：

【化2】



で示され、

R¹は、ハロ、C₁-C₆アルキルおよびCF₃からなる群から選択され、

R²は、ハロ、-NO₂、C₁-C₆アルキルおよびCF₃からなる群から選択され、

R³は、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオまたはハロであり、

R⁴は、水素、ハロ、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルキル、-COO(C₁-C₆アルキル)、場合によりC₁-C₄アルコキシで置換されているC₁-C₆アルキル、シアノ、C₁-C₆アルキルチオ、CF₃、S-フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、

R⁵は、ハロ、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₄アルコキシである]

で示される化合物またはその製薬上許容される塩基付加塩を提供する。

【0005】

本発明はさらに、哺乳動物の感受性のある新生物を治療する方法を提供し、この方法はそのような治療を必要とする哺乳動物に式 I の化合物またはその製薬上許容される塩基付加塩を腫瘍細胞崩壊に有効な量で投与することを含む。

【0006】

また、本発明は哺乳動物の腫瘍血管新生を抑制する方法を提供し、この方法はそのような治療を必要とする哺乳動物に式 I の化合物またはその製薬上許容される塩基付加塩を血管新生抑制量で投与することを含む。

【0007】

また、本発明は式 I の化合物またはその製薬上許容される塩基付加塩、および製薬上許容可能な賦形剤を1種以上含有する医薬製剤を提供する。

【0008】

また、本発明は感受性のある新生物の治療用医薬の製造用の式 I の化合物の使用を提供する。さらに、本発明は式 I の化合物を製薬上許容されるキャリアまたは賦形剤と共に含有する、感受性のある新生物の治療用の医薬製剤を提供する。さらに、本発明は式 I の化合物を有効量投与する方法を含む感受性のある新生物の治療のための方法を含む。

10

20

30

40

50

【0009】

上記の式中で用いる一般的な化学用語は、通常の意味を有する。例えば、用語「 C_1-C_6 アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル部分を含む。用語「 C_1-C_4 アルキル」は、 C_1-C_6 アルキルの意味に含まれており、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルを意味する。用語「 C_1-C_4 アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子に連結された C_1-C_4 アルキル基を意味し、これは基メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ等を含む。用語「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を意味する。

【0010】

10

用語「哺乳動物」は、哺乳綱の種々の温血脊椎動物のいずれかを意味し、最も好ましくはヒトであり、皮膚を毛で覆われていること、および、雌において幼児を養うために乳腺が乳を出すことにより特徴づけられる。

【0011】

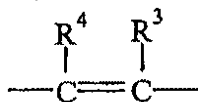
式Iの化合物は全て有用な抗新生物薬剤であるが、特定のクラスの化合物が好ましい。そのような好ましいクラスを以下に記載する。

- a) R^1 はハロ、 C_1-C_6 アルキルまたは CF_3 である。
- b) R^1 はクロロ、プロモ、フルオロ、メチルまたは CF_3 である。
- c) R^1 はハロまたは C_1-C_6 アルキルである。
- d) R^1 はクロロである。
- e) R^1 はプロモである。
- f) R^1 はメチルである。
- g) R^1 は CF_3 である。
- h) R^2 はハロ、ニトロ、 C_1-C_6 アルキルまたは CF_3 である。
- i) R^2 はクロロ、プロモ、ニトロ、メチルまたは CF_3 である。
- j) R^2 はハロまたは C_1-C_6 アルキルである。
- k) R^2 はクロロである。
- l) R^2 はプロモである。
- m) R^2 はメチルである。
- n) R^2 は NO_2 である。
- o) R^2 は CF_3 である。
- p) $-X=Y-$ は以下：

20

30

【化3】

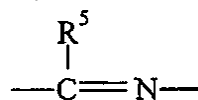


の化学式で示される。

- q) $-X=Y-$ は以下：

【化4】

40



の化学式で示される。

- r) R^3 はH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシまたは C_1-C_6 アルキルチオである。
- s) R^3 はH、クロロ、プロモ、メチル、メトキシまたはメチルチオである。
- t) R^3 はHまたはハロである。
- u) R^3 はHである。
- v) R^3 はプロモである。
- w) R^3 はクロロである。

50

- x) R^3 は C_1 - C_6 アルキルである。
- y) R^3 はメチルである。
- z) R^3 は C_1 - C_4 アルコキシである。
- aa) R^3 はメトキシである。
- bb) R^3 は C_1 - C_6 アルキルチオである。
- cc) R^3 はメチルチオである。
- dd) R^4 は H、ハロ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルキルチオ、場合により C_1 - C_4 アルコキシで置換されている C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、シアノ、S-フェニルまたはピリジニルである。
- ee) R^4 は H、クロロ、プロモ、メチル、エチル、プロピル、メチルチオ、 CH_2OCH_3 、メトキシ、シアノ、S-フェニルまたはピリジニルである。 10
- ff) R^4 は C_1 - C_6 アルキルである。
- gg) R^4 はメチルである。
- hh) R^4 はエチルである。
- ii) R^4 はプロピルである。
- jj) R^4 はハロである。
- kk) R^4 はクロロである。
- ll) R^4 はプロモである。
- mm) R^4 は水素である。
- nn) R^4 は C_1 - C_4 アルコキシである。 20
- oo) R^4 はメトキシである。
- pp) R^4 は $-COO(C_1-C_6$ アルキル) である。
- qq) R^4 は場合により C_1 - C_4 アルコキシで置換されている C_1 - C_6 アルキルである。
- rr) R^4 は CH_2OCH_3 である。
- ss) R^4 はシアノである。
- tt) R^4 は C_1 - C_6 アルキルチオである。
- uu) R^4 は S-フェニルである。
- vv) R^4 はピリジニルである。
- ww) R^5 はハロである。
- xx) R^5 はクロロである。 30
- yy) R^5 は C_1 - C_4 アルコキシである。
- zz) R^5 はメトキシである。
- aaa) R^5 は C_1 - C_6 アルキルである。
- bbb) R^5 はメチルである。
- ccc) R^1 および R^2 は独立して、ハロまたは C_1 - C_6 アルキルである。
- ddd) R^1 および R^2 はクロロ、プロモであるか、または R^1 がメチルであり、 R^2 がクロロである。
- eee) R^1 および R^2 はクロロである。
- fff) R^1 はメチルであり、 R^2 はクロロである。

上記のクラスを組み合わせる追加の好ましいクラスを形成できることが理解される。 40

【 0 0 1 2 】

式 I の化合物は抗新生物薬剤である。従って、本発明はまた、感受性のある新生物の治療を必要とする哺乳動物に式 I の化合物を腫瘍細胞崩壊に有効な量で投与することを含む、哺乳動物の感受性新生物の治療方法を提供する。本発明の化合物は、感受性新生物(多形性膠芽腫、星状細胞腫、希突起膠細胞腫瘍、上衣および脈絡叢の腫瘍、松果体部腫瘍、ニューロン腫瘍、髄芽細胞腫、神経鞘腫、髄膜腫、髄膜肉腫等の中樞神経系の新生物、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、黒色腫、横紋筋肉腫、網膜芽細胞腫等の眼の新生物、下垂体新生物、甲状腺新生物、副腎皮質の新生物、神経内分泌系の新生物、胃腸膵管系の新生物、生殖腺の新生物等の内分泌腺の新生物、頭頸部癌、口腔、咽頭、喉頭、歯原性腫瘍等の頭部および頸部の新生物、肺大細胞癌腫、肺小細胞癌腫、非肺小細胞癌腫、悪性中皮腫、

胸腺腫、胸部の1次胚細胞腫瘍等の胸部の新生物、食道の新生物、胃の新生物、肝臓の新生物、胆嚢の新生物、膵外分泌の新生物、小腸、虫垂(veriform appendix)および腹膜、結腸および直腸の腺癌(adneocarcinoma)、肛門の新生物等の消化管の新生物、腎細胞癌、腎盂および尿管の新生物、膀胱の新生物、尿道の新生物、前立腺の新生物、陰茎の新生物、精巣の新生物等の尿生殖路の新生物、外陰部および膺の新生物、子宮頸部新生物、子宮体腺癌、卵巣癌、婦人科系の肉腫等の女性生殖器官の新生物、胸部の新生物、基底細胞癌腫、扁平上皮癌、皮膚線維肉腫、メルケル(Merkel)細胞腫瘍、皮膚の新生物等の悪性黒色腫、骨原性肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、未分化神経外胚葉性腫瘍、血管肉腫等の骨および軟組織の新生物、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、HTLV-1およびT-細胞白血病/リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、ヘアリー細胞白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫、肥満細胞白血病等の細網内皮系の新生物、ならびに急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、神経芽細胞腫、骨腫瘍、横紋筋肉腫、リンパ腫、腎腫瘍等の児童の新生物のような腫瘍および癌腫を含む)の治療に有用であると考えられる。特に、本発明の化合物は固形腫瘍、特に結腸および直腸の腫瘍の治療に有用であると考えられる。式Iの化合物の投与により処置される哺乳動物がヒトであることが好ましい。

10

【0013】

本発明の化合物は本質的には酸性であるので、多数の無機および有機塩基(例えば、アミンおよび四級アンモニウム塩基)のいずれかと反応して製薬上許容される塩基付加塩を形成し得る。目的化合物の水溶液が必要な場合には、投与を簡単にするために式Iの化合物を製薬上許容される塩基付加塩に変換することが好ましい。式Iの化合物は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩および重炭酸塩のような塩基性物質(例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび水酸化リチウムを含むがこれらに限定しない)と反応して製薬上許容される塩(対応するナトリウム、カリウム、リチウムまたはカルシウム塩等)を形成することができる。ナトリウムおよびカリウムの塩が特に好ましい。

20

【0014】

塩の形成に適したアミンの例としては、第1、第2および第3脂肪族および芳香族アミン(メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、i-プロピルアミン、4個のブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリンおよびイソキノリン等)、特にエチル-、プロピル-、ジエチル-またはトリエチルアミンが挙げられるが、なかでも特にイソプロピルアミンおよびジエタノールアミンが挙げられる。

30

【0015】

第4アンモニウム塩基の例としては、通常、ヒドロキシアンモニウム塩のカチオン(例えば、テトラメチルアンモニウムカチオン、トリメチルベンジルアンモニウムカチオン、トリエチルベンジルアンモニウムカチオン、テトラエチルアンモニウムカチオンまたはトリメチルアンモニウムカチオン)が挙げられるが、アンモニウムカチオンもまた挙げられる。

40

【0016】

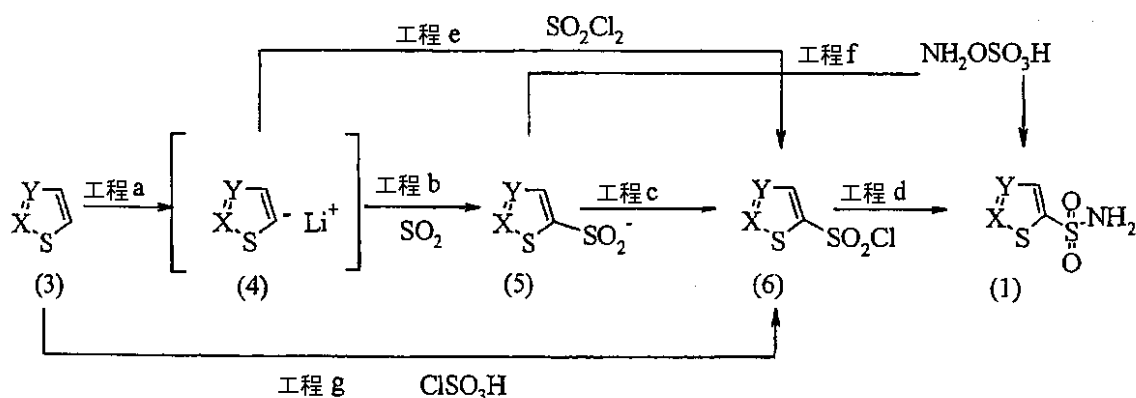
特定の置換基の導入により式Iの化合物に非対称性が生じることを、当業者ならば理解するだろう。本発明は、全てのエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物(ラセミ体を含む)を意図する。キラル中心を含む本発明の化合物は単独のエナンチオマーであることが好ましい。本発明はさらに全てのジアステレオマーを意図する。

【0017】

本発明の化合物は種々の方法により製造することができ、これらのうちのいくつかを以下の反応式に例示する。以下の反応式における個々の工程を、式Iの化合物を提供するために変更してもよいことを当業者ならば認識するだろう。これらの変更のうちのいくつか

50

【化6】



10

【0024】

合成反応式IIは式(1)のスルホンアミドの形成における反応式(3)のチオフェンおよびチアゾールのスルホニル化を示す。スルホニル化の合成条件は、チオフェン出発物質の官能基に依存する。例えば、(工程a)において、n-ブチルリチウムのようなリチウム塩基を用いて式(4)のアニオンをインサイチュで-78 ~ 室温の温度範囲で作製する。スルホン化試薬(例えば、二酸化硫黄)を用いてアニオンをクエンチし(工程b)、式(5)の化合物を得る。式(5)をさらにN-クロロスクシンイミド(工程c)と反応させて式(6)の塩化スルホニルを得る。あるいは、式(4)を塩化スルフリルを用いて処理して(工程e)、式(6)の塩化スルホニルを直接得る(Howbert, J. J.; Mohamadi, F.; Spees, M. M. European Patent 0 467 613 A1)。また、当業者であれば、式(6)の塩化スルホニルは式(3)とクロロスルホン酸との反応により製造することができる(工程g)。式(6)の塩化スルホニルを水酸化アンモニウムと接触させて(工程d)、直接、式(1)のスルホンアミドを得る(Cremlyn, R. J.; Bassin, J. P. Farouk, S.; Potterton, M.; Mattu, T. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 1992, 73 (1-4), 107-120); Besterman, J.M.; Delorme, D.; Rahil, J. WO 01 02411, 2001)。あるいは、式(5)を、ヒドロキシルアミン-0-スルホン酸で処理して(工程f)、式(1)のスルホンアミドを直接得ることができる(Mohamadi, F.; Spees, M. M. 米国特許番号5169860)。

20

30

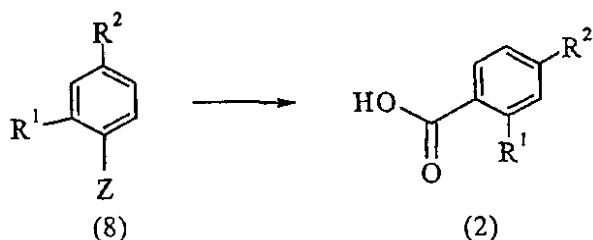
【0025】

合成反応式IIの合成条件は当業者に周知であり、理解されている(J. Med. Chem., Graham, S.L.ら、1989, 32, 2548-2554; J. Med. Chem., Barnish, I. T.ら、1981, 24, 959; J. Chem. Soc., Cymerman-Craig, J.ら、1956, 4115)。

【0026】

合成反応式III

【化7】



40

【0027】

必須の安息香酸(2)の製造は、合成反応式IIIに示す当業者に周知の官能基転移により達成することができる。例えば、Zがシアノ基である場合、カルボン酸への転移は酸性条件下で達成することができる(Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 第2版、版権、1999, John Wiley & Sons, 1986-1987頁)。Zがハロゲン化物である場合、金属促進型カルボニル化(metal promoted carbonylation)を、メタノール中で酢酸パラジ

50

ウムおよび一酸化炭素を用いて行って安息香酸メチルを得(同上、1685-1687頁)、次いで加水分解により式(2)の安息香酸を得ることができる(同上、1959-1968頁)。当業者であれば、対応するハロゲン化物へのアミノ誘導体(同上、677-679頁)、金属アルコキシドを用いるハロゲン化物交換(同上、893-894頁)または適切な硫黄または窒素求核試薬の求核付加(同上、779-780頁)のような公知の合成的相互変換により行われる式(3)および(8)の出発化合物のR基のさらなる操作を理解するだろう。

【0028】

また、当業者ならば式Iの化合物の置換基の全てが化合物を合成するために用いられる特定の反応条件を許容するわけではないことを理解するだろう。これらの部分は合成の都合のよい点で導入することができるか、または保護し、次いで必要であるかまたは望ましい場合に脱保護することができる。さらに、当業者であれば、多数の状況において、部分が導入される順番は重要ではないことを理解するだろう。

10

【0029】

以下の製造例および実施例は本発明の化合物の製造をさらに例示するものであり、決して本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。当業者であれば、本発明の思想および範囲から逸脱することなく種々の変更を行いうることを理解するであろう。明細書中に記載の全刊行物は本発明が属する分野の当業者のレベルの指標である。

【0030】

本製造例および実施例で用いる用語および略語は、特記しない限り、通常の意味を有する。例えば、「N」、「mmol」、「g」、「mL」、「M」、「HPLC」、「IR」、「MS(FD)」、「MS(IS)」、「MS(FIA)」、「MS(FAB)」、「MS(EI)」、「MS(ES)」、「UV」、「TLC」および「¹H NMR」は、それぞれ、摂氏温度、規定度(normalおよびnormality)、ミリモル、グラム、ミリリットル、モル濃度、高速液体クロマトグラフィー、赤外線分光分析、電解脱離質量分析、イオンスプレー質量分析、フローインジェクション分析質量分析、高速原子衝撃質量分析、電子衝撃質量分析法、電子スプレー質量分析、紫外分光法、薄層クロマトグラフィーおよびプロトン核磁気共鳴分析法を意味する。さらに、IRスペクトルに関して列挙する吸収極大は目的のもののみであり、観察される全ての極大ではない。

20

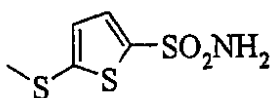
【0031】

製造例 1

5-(メチルチオ)チオフェン-2-スルホンアミド

30

【化8】



テトラヒドロフラン中1.3 M n-ブチルリチウム(10 mL、12.5 mmol、Aldrich)を、2-(メチルチオ)チオフェン(10.0 mmol; Aldrich)の無水テトラヒドロフラン(5.0mL/mmol)中の冷却溶液(-78)に加える。混合物を窒素雰囲気下で90分間、反応させる。溶液に二酸化硫黄を-78 で30分間バブリングさせる。混合物を室温まで昇温させ、ロータリーエバポレーションにより濃縮する。残渣を酢酸ナトリウム(8当量)およびヒドロキシルアミン-0-スルホン酸(2.5当量)の水溶液(4mL/mol)で処理し、25 で1時間攪拌する。1.0 Nの水酸化ナトリウムの添加により反応混合物をpH10まで塩基性にし、ジエチルエーテルで抽出する(2 x 50 mL)。濃塩酸を用いて水相をpH2まで酸性にし、塩化メチレンで抽出する(2 x 50 mL)。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム(3 x 25 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、ろ過し、ロータリーエバポレーションで濃縮する。粗固体を溶離液としてヘキサン/酢酸エチル(2:1)の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製する。¹H NMR (300 MHz), CDCl₃) : 7.52 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.10 (br s, 2H), 2.58 (s, 3H)。

40

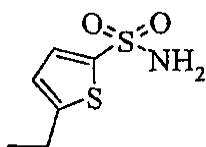
【0032】

製造例 2

50

5-(エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

【化9】



クロロホルム (1 mL/mmol) に溶解した 2-エチルチオフェン (1.78 mmol) の溶液を、クロロホルム (1.3 mL/mmol) 中のクロロスルホン酸 (0.35 mL、5.35 mmol) の冷却溶液 (0) に加える。混合物を室温で 3 時間、乾燥管を連結したままで攪拌する。

10

【0033】

次いで、混合物をクロロホルム/水の冷却混合物に注ぎ、10 分間攪拌する。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。水酸化アンモニウムの水溶液 (2 mL) を粗油状物に加え、混合物を 30 分間攪拌する。溶媒を真空下で濃縮する。溶媒を真空下で濃縮する。残渣を、さらに精製することなく用いる。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : 7.48 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.74 (dd, 1H, J = 3.7 Hz, 0.8 Hz), 5.2 (br s, 2H), 2.9 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.5 Hz)。

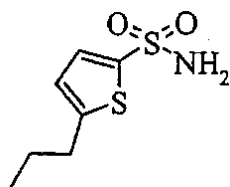
【0034】

製造例 3

5-(プロピル)チオフェン-2-スルホンアミド

20

【化10】



2-n-プロピルチオフェンに関してを除き、製造例 2 と同様の方法を用いる。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : 7.46 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 3.8 Hz, 0.8 Hz), 5.30 (bs, 2H), 2.79 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.69 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。

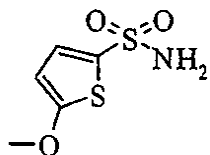
30

【0035】

製造例 4

5-(メトキシ)チオフェン-2-スルホンアミド

【化11】



1.6 M n-ブチルリチウム (1 mL, 1.75 mmol) を、2-メトキシチオフェン (1.75 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2.6 mL/mmol) の冷却溶液 (-78) に加える。混合物を窒素雰囲気下で 45 分間反応させる。次いで、溶液を 0 まで昇温させ、二酸化硫黄を溶液中に 15 分間バブリングさせた後、混合物を窒素でパージする。溶媒を真空で除去し、粗油状物を無水塩化メチレン (1 mL/mmol) に溶解し、N-クロロスクシンイミド (1.75 mmol) を加える。混合物を窒素雰囲気下で室温で 2 時間攪拌する。ろ過し、次いで真空下で濃縮する。粗油状物をアセトン (3 mL/mmol) に溶解し、水酸化アンモニウム水溶液 (2 mL) を加える。溶液を一晩攪拌する。溶媒を真空で濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。残渣を溶離液としてヘキサン/酢酸エチル (7:3) の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製する。¹H NMR (2

40

50

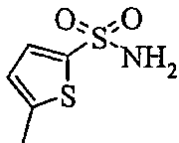
00 MHz, CDCl₃) : 7.37 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.17 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 4.9 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

【0036】

製造例 5

5-(メチル)チオフェン-2-スルホンアミド

【化12】



10

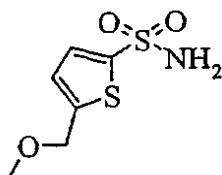
2-(メチル)チオフェンに関してを除き、製造例 2 と同様の方法を用いる。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : 7.44 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.71 (br d, 1H, J = 3.7 Hz), 4.92 (br s, 2H), 2.51 (d, 3H, J = 0.9 Hz)。

【0037】

製造例 6

5-(メトキシメチル)チオフェン-2-スルホンアミド

【化13】



20

2-(ヒドロキシメチル)チオフェン(4.4 mmol; Aldrich)、酸化銀(I) (6.6 mmol, 1.5当量; Aldrich)およびヨウ化メチル(2.2 mmol, 5当量; Aldrich)を塩化メチレン (2 mL/mmol)に溶解し、室温で48時間攪拌する。混合物をセライトを通してろ過し、溶媒を真空下でエバポレートする。残渣を溶離液としてヘキサン/酢酸エチル(75:25)の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【0038】

テトラヒドロフラン (0.6 mL, 0.9 mmol; Aldrich)中1.6 M N-ブチルリチウムを上記の生成物、2-(メトキシメチル)チオフェン(0.87 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.3 mL/mol)冷却溶液(-78)に加える。混合物を窒素雰囲気下で30分間反応させ、カニューレで塩化スルフリル(0.1 mL, 1.7 mmol; Aldrich)のヘキサン(2.5 mL/mol)溶液に移す。溶液を窒素雰囲気下で2時間攪拌し、室温まで昇温させる。混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をアセトン(3 mL/mol)に溶解し、水酸化アンモニウム水溶液(2 mL)を加え、溶液を一晩攪拌する。溶媒を真空で濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮する。残渣を溶離液としてヘキサン/酢酸エチル(7:3)の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製する。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : 7.52 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5.23 (br s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.41 (s, 3H)。

30

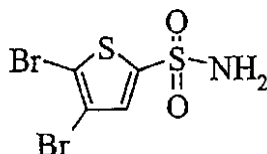
40

【0039】

製造例 7

4,5-ジプロモチオフェン-2-スルホンアミド

【化 1 4】



クロロスルホン酸 (0.14 g, 1.2 mmol) に五塩化リン (0.16 g, 0.8 mmol) を攪拌しながら滴下し、得られた溶液を窒素雰囲気下で 0 °C まで冷却する。2,3-ジブロモチオフェン (0.24 g, 0.8 mmol) を攪拌しながら加え、得られた混合物を 50 °C まで 1 時間加熱する。氷水を反応混合物に加え、次いで酢酸エチル (20 mL) で抽出する。有機層を濃縮し、アセトン (5 mL) に再度溶解する。水酸化アンモニウム (5 mL, 濃縮型) を加え、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌する。ブライン (10 mL) および酢酸エチル (20 mL) を加え、有機層を分離し、酢酸エチル (10 mL) を用いて水層を 1 回以上抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、次いでシリカゲルでクロマトグラフ (塩化メチレン中 0.5% メチルアルコール) にかけて表題化合物を茶色固体として得た (収率 58%)。ES(-)MS m/z 318, $(M-H)^-$ は 2 Br と一致。

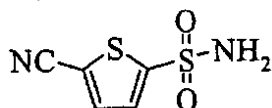
10

【0040】

製造例 8

5-(シアノ)チオフェン-2-スルホンアミド

【化 1 5】



5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド (0.50 g, 2.1 mmol)、シアン化亜鉛 (0.25 g, 2.1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.072 g, 0.06 mmol) のジメチルホルムアミド (5 mL, 無水) 中の混合物を、15 分間、マイクロ波放射下に置く (窒素雰囲気下、160 °C)。薄層クロマトグラフィ (塩化メチレン中 5% メチルアルコール) により、反応が不完全であることが示される。追加のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.24 g, 0.2 mmol) およびジメチルホルムアミド (10 mL) を反応混合物に加え、37 分間、マイクロ波放射下に置く (窒素雰囲気下 160 °C)。水 (10 mL) および酢酸エチル (20 mL) を反応混合物に加える。有機相を分離し、水層を酢酸エチル (20 mL) で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、次いでシリカでクロマトグラフ (塩化メチレン中 0 ~ 5% メチルアルコール) にかけて表題化合物を白色固体として得る (0.22 g, 収率 57%)。

20

30

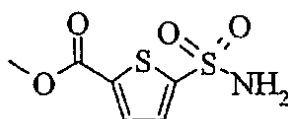
ES(-)MS m/z 187, $(M-H)^-$ 。

【0041】

製造例 9

5-(メトキシカルボニル)チオフェン-2-スルホンアミド

【化 1 6】



ジメチルホルムアミド (5 mL, 無水) 中の 5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド (0.50 g, 2.1 mmol)、トリエチルアミン (1 mL)、メタノール (1 mL)、酢酸パラジウム (0.046 g, 2.1 mmol) および 1,3-ビス(ジフェニルホスフィン)プロパン (0.085 g, 2.1 mmol) (この順番で添加) の混合物を一酸化炭素ガスで、室温で飽和させる。この反応混合物を 100 °C まで加熱し、一酸化炭素雰囲気下で一晩攪拌する。ブライン (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) を反応混合物に加える。有機相を分離し、水層を酢酸エチル (10 mL) で抽出する。合わせ

40

50

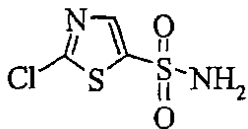
た有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、次いでシリカでクロマトグラフ（塩化メチレン中0-1%メチルアルコール）にかけて表題化合物を黄色固体として得る（0.15 g, 収率34%）。ES(-)MS m/z 220, (M-H)⁻。

【0042】

製造例10

2-クロロチアゾール-5-スルホンアミド

【化17】



10

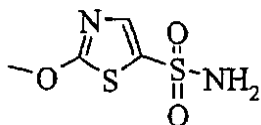
2-クロロチアゾールに関してを除き、製造例4と同様の方法を用いる。

【0043】

製造例11

2-メトキシチアゾール-5-スルホンアミド

【化18】



20

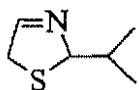
2-メトキシチアゾールに関してを除き、製造例1と同様の方法を用いる。

【0044】

製造例12

2-イソプロピル-2,5-ジヒドロチアゾール

【化19】



冷却器および給気管を備えた丸底フラスコ中で1,4-ジチアン-2,5-ジオール(20 g, 131 mmol)の溶液をEt₂O (80 mL)に懸濁する。次いで、イソブチルアルデヒド (40 mL)およびNa₂SO₄ (12 g)を加え、20分間、室温で反応混合物にアンモニアをバブリングし、10分間還流する。次いで、反応系を室温まで冷却し、Na₂SO₄をろ過し、溶媒を大気圧で蒸留する。残渣を蒸留カラム(vigreux column)を介して130 で7 in/Hgで蒸留して表題化合物を得る(13.4 g, 40%)。

30

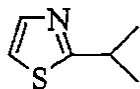
ES(+)MS m/z 130, (M+H)⁺。

【0045】

製造例13

2-イソプロピルチアゾール

【化20】



40

2-イソプロピル-2,5-ジヒドロチアゾール(12.4 g, 95.9 mmol)のベンゼン(125 mL)溶液をp-クロルアニル (23.6 g, 95.6 mmol)の溶液に加える。反応混合物を2時間還流し、室温まで冷却する。2 M NaOH (200 mL)溶液を加え、反応系を5分間攪拌した後に分離しようと注ぐ。有機層を分離し、2 M NaOH(200 mL)およびH₂O (2×100 mL)で洗浄する。水層をベンゼンで再抽出し、有機層を合わせる。大気圧でベンゼンを蒸留して取り除くと油状残渣が残り、これを蒸留カラムで110 で8 in/Hgで蒸留すると表題化合物を無色油状物として得る(6.13 g, 48%)。

50

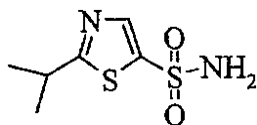
ES(+)^{MS} m/z 128, (M+H)⁺.

【0046】

製造例14

2-イソプロピルチアゾール-5-スルホンアミド

【化21】



2-イソプロピルチアゾール (2 g, 15.7 mmol) の Et₂O (75 mL) 溶液に、-78 で n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M, 12.8 mL, 20.4 mmol) を滴下する (桃色の発泡が観察される)。40分後、反応混合物を 0 まで10分間昇温させ、次いで -78 まで再度冷却する。二酸化硫黄を反応混合物の表面に5分間バブリングさせる。反応混合物を室温まで昇温させ、さらに2.5時間攪拌する。反応系を0 まで冷却し、N-クロロスクシンイミド (4.20 g, 32.4 mmol) を加え、反応系を1.5時間攪拌する。次いで、反応混合物をろ過し、析出物を Et₂O で洗浄する。ろ液を真空下で濃縮して粗塩化スルホニルを得、これをアセトン (20 mL) に溶解し、濃 NH₄OH (20 mL) の攪拌アセトン (50 mL) 溶液に0 で加える。反応混合物を5分間攪拌し、次いで EtOAc と H₂O との間で分配する。水層を分離し、EtOAc (2 ×) で抽出する。有機層を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、真空下でエバポレートする。粗生成物を CH₂Cl₂ / アセトン / ヘキサン から再結晶させて表題化合物を得る (1.89 g, 58%)。

10

20

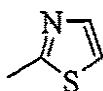
ES(+)^{MS} m/z 207, (M+H)⁺.

【0047】

製造例15

2-メチルチアゾール

【化22】



2-プロモチアゾール (5.0 g, 30.5 mmol) の Et₂O (60 mL) 攪拌溶液に、窒素下 -78 で、n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M, 14.6 mL, 36.6 mmol) を滴下する。反応混合物を40分間攪拌し、次いで硫酸ジメチル (4.75 mL, 50.3 mmol) を滴下し、反応混合物を -10 まで昇温させ (冷蔵庫に置く)、一晩静置する。反応系を0 まで昇温させ、2 M HCl (40 mL) で注意深くクエンチする。有機層を分離し、2 M HCl (2 ×) で抽出する。酸抽出物を合わせ、2 M NaOH を用いて強アルカリにし、Et₂O (4 ×) で抽出する。合わせた有機抽出物を KOH で乾燥させ、溶媒を大気圧で蒸留して取り除いた後、表題化合物を 128-130 で蒸留して取り除く (1.5 g, 49%)。

30

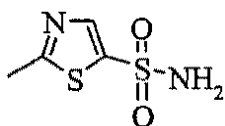
ES(+)^{MS} m/z 100, (M+H)⁺.

【0048】

製造例16

2-メチルチアゾール-5-スルホンアミド

【化23】



n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M, 12.1 mL, 19.4 mmol) の Et₂O (70 mL) 中の攪拌溶液に、-78 で窒素下で、2-メチルチアゾール (1.48 g, 14.9 mmol) の Et₂O (70 mL) 溶液を滴下する。反応混合物を -78 で40分間攪拌した後、-20 まで昇温させる。二酸化硫黄を溶液に5分間バブリングさせ、次いで反応系を室温まで一晩昇温させる。N-クロロスクシンイミド (3.99 g, 29.9 mmol) を加え、反応混合物を1時間攪拌する。反応系をろ過し、ろ液を真空

40

50

下で濃縮して粗生成物を得る。粗生成物をアセトン(30 mL)に溶解し、濃NH₄OH (20 mL)を加え、混合物を15分間攪拌する。反応混合物をEtOAcとH₂Oとの間で分配する。水層をEtOAc (2×)で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮する。勾配[Hex~Hex:EtOAc (1:1)]を用いて溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物を褐色固体として得る(282 mg, 11%)。

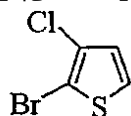
ES(-)MS m/z 177, [M-H]⁻。

【0049】

製造例17

2-ブロモ-3-クロロチオフェン

【化24】



CHCl₃ (50 mL)およびAcOH (50 mL)の混合物中の3-クロロチオフェン (5.0 g, 42 mmol) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド(8.3 g, 46 mmol)を加える。溶液を50℃まで加熱する。1.5時間後、反応混合物を室温まで冷却する。ブライン(100 mL)およびEt₂O (200 mL)を反応混合物に加え、水層をEt₂O (100 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃で洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮して表題化合物を得る(5.4 g, 65%)。

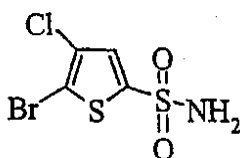
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 6.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H)。

【0050】

製造例18

5-ブロモ-4-クロロチオフェン-2-スルホンアミド

【化25】



五塩化リン(4.6 g, 22.2 mmol)にクロロスルホン酸 (2.2 mL, 33.3 mmol)を窒素下で加える。溶液を0℃に冷却し、2-ブロモ-3-クロロチオフェン (1.0 g, 5.0 mmol)を加える。混合物を50℃まで1時間加熱する。反応系を冷却した後、氷/水を用いてクエンチし、溶液をCH₂Cl₂ (200 mL)で抽出し、次いでCH₂Cl₂を減圧下で除去する。残渣をアセトン (30 mL)に溶解し、29% NH₄OH (40 mL)のアセトン(100 mL)溶液に0℃で加える。反応混合物を0.5時間攪拌した後、アセトンを減圧下で除去する。残渣をEtOAc (200 mL)で抽出する。有機層をブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮して表題化合物を得る(8.1g, >100%)。これをさらなる精製は行わずに使用する。

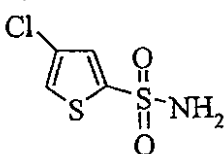
ES(-)MS m/z 274, [M-H]⁻は1 Brおよび1 Clと一致する。

【0051】

製造例19

4-クロロチオフェン-2-スルホンアミド

【化26】



5-ブロモ-4-クロロチオフェン-2-スルホンアミド (2.4 g, 8.7 mmol)のAcOH (20 mL)中の攪拌溶液に、亜鉛粉 (1.7 g, 26.0 mmol)を加える。反応混合物を120℃まで6時間加熱

10

20

30

40

50

する。6時間後、混合物をろ過し、1 M NaOHで中和する。水層をEtOAc (2×100 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮する。粗生成物を、CH₂Cl₂を用いて溶離するシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得る (0.88 g, 52%)。

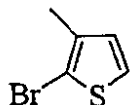
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)。

【0052】

製造例20

2-ブロモ-3-メチルチオフェン

【化27】



3-メチルチオフェン (5.0 g, 50.9 mmol)をCHCl₃ (50 mL)およびAcOH (50 mL)の溶液に溶解する。N-ブロモスクシンイミド (9.5 g, 53.5 mmol)を溶液に加え、混合物を50℃まで加熱する。1.5時間後、反応混合物を室温まで冷却する。ブライン (100 mL)およびEt₂O (200 mL)を反応混合物に加える。有機層を分離し、1M NaOHおよびブラインで洗浄した後、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮して表題化合物を清澄な油状物として得る (6.4 g, 71%)。

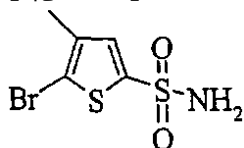
¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) 2.14 (s, 3H), 6.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H)。

【0053】

製造例21

5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-スルホンアミド

【化28】



五塩化リン (6.5 g, 31 mmol)にクロロスルホン酸 (3.1 mL, 46.4 mmol)を加える。混合物を0℃まで冷却し、2-ブロモ-3-メチルチオフェン (5.4 g, 31 mmol)を加える。反応混合物を50℃まで1時間加熱する。反応系を氷/水を用いて冷却/クエンチし、溶液をCH₂Cl₂ (200 mL)で抽出する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮する。残渣をアセトン (20 mL)に溶解し、29% NH₄OH (54 mL)のアセトン (250 mL)溶液に加える。反応混合物を0.5時間攪拌した後、アセトンを真空下で除去する。残渣をEtOAc (2×100 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮する。粗生成物を、CH₂Cl₂で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得る (5.3 g, 58%)。

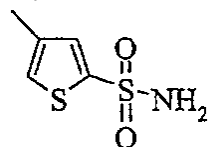
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 2.20 (s, 3H), 7.32 (s, 1H)。

【0054】

製造例22

4-メチルチオフェン-2-スルホンアミド

【化29】



5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-スルホンアミド (3.1 g, 12.1 mmol)のAcOH (30 mL)中の攪拌溶液に、亜鉛粉 (2.4 g, 36.2 mmol)を加える。反応混合物を、8時間、加熱還流する。8時間後、反応混合物を冷却し、ろ過する。ろ液を1 M

10

20

30

40

50

NaOHで中和する。水層をEtOAc (300 mL)で抽出する。有機物を乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、真空下で濃縮する。粗生成物を、 CH_2Cl_2 で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得る (0.90 g, 43%)。

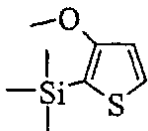
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 2.26 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.41 (s, 1H)。

【0055】

製造例23

2-トリメチルシリル-3-メトキシチオフェン

【化30】



n-BuLi (ヘキサン中1.6 M、19.7 mL、31.5 mmol)を、窒素下 -70°C で無水 Et_2O (20 mL)中の3-メトキシチオフェン (3.0 g, 26.3 mmol)溶液に滴下する。混合物を -70°C で2時間攪拌する。クロロトリメチルシラン(4.5 mL, 35.4 mmol)をゆっくりと溶液に加える。混合物を室温まで昇温させ、3時間攪拌する。反応系を水(50 mL)およびヘキサン(100 mL)でクエンチする。水層をヘキサン(50 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、ヘキサンで溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を無色液体として得る(4.0 g, 82%)。

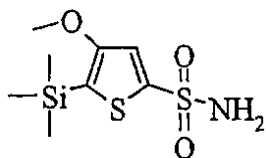
$^1\text{H NMR}$ 300 MHz (CD_3OD) 0.29 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 6.92 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H)。

【0056】

製造例24

5-トリメチルシリル-4-メトキシチオフェン-2-スルホンアミド

【化31】



n-BuLi (ヘキサン中2.5 M、11.8 mL、29.4 mmol)の溶液を2-トリメチルシリル-3-メトキシチオフェン(2.19 g, 11.8 mmol)の無水THF (40 mL)溶液に窒素下 -70°C で滴下する。混合物を -70°C で4時間攪拌し、次いで二酸化硫黄を溶液に5分間バブリングする。2.5時間攪拌した後、N-クロロスクシンイミド(3.15 g, 23.6 mmol)を懸濁液に加える。混合物を室温まで昇温させ、1時間攪拌し、次いで反応混合物をろ過し、固体を CH_2Cl_2 で洗浄する。ろ液を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (200 mL)に溶解する。有機層をブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮する。残渣をアセトン(20 mL)に溶解し、29% NH_4OH (20 mL)のアセトン(30 mL)溶液に0で加える。混合物を0で30分間攪拌し、次いでアセトンを減圧下で除去し、残渣をEtOAc (2×100 mL)で抽出する。有機抽出物をブラインで洗浄した後、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、Hex:EtOAc (3:1)で

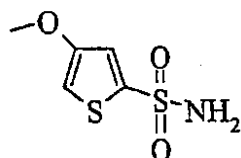
$^1\text{H NMR}$ 300 MHz (CD_3OD) 0.29 (s, 9H), 3.31 (s, 3H), 7.49 (s, 1H)。

【0057】

製造例25

4-メトキシチオフェン-2-スルホンアミド

【化32】



5-トリメチルシリル-4-メトキシチオフェン-2-スルホンアミド(770 mg, 2.90 mmol)のTHF (10 mL)溶液に、テトラ-ブチルアンモニウムフルオリドの溶液(THF中 1 M、17.4 mL、17.4 mmol)を加える。反応混合物を室温で2時間攪拌する。THFを真空下で取り除く。残渣をEtOAc (200 mL)に溶解する。有機層をブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮する。粗生成物を、Hex:EtOAc (3:1)で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得る(480 mg, 86%)。

10

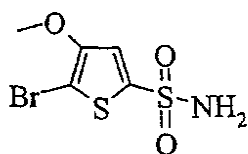
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 3.81 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)。

【0058】

製造例26

5-ブromo-4-メトキシチオフェン-2-スルホンアミド

【化33】



20

4-メトキシチオフェン-2-スルホンアミド (240 mg, 1.24 mmol)のCH₂Cl₂ (40 mL)中の溶液にN-ブロモスクシンイミド(287 mg, 1.61 mmol)を加える。反応混合物を0℃で7時間、攪拌する。7時間後、反応混合物をCH₂Cl₂ (150 mL)で希釈する。有機層をブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮する。粗生成物を、Hex:EtOAc (2:1)で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得る(277 mg, 82%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 3.30 (s, 3H), 7.40 (s, 1H)。

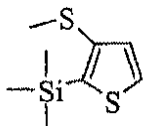
【0059】

30

製造例27

2-トリメチルシリル-3-メチルスルファニルチオフェン

【化34】



n-BuLi溶液(ヘキサン中1.6 M、5.3 mL、8.5 mmol)を3-メチルスルファニルチオフェン(1.0 g, 7.7 mmol)の無水Et₂O (8 mL)溶液に窒素下-70℃で滴下する。混合物を-70℃で2時間攪拌する。クロロトリメチルシラン(1.5 mL)を反応混合物にゆっくりと加える。混合物を室温まで昇温させ、3時間攪拌する。反応系を水(50 mL)およびEt₂O (50 mL)でクエンチする。水層をEt₂O (50 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、ヘキサンで溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を無色液体として得る(0.75 g, 48%)。

40

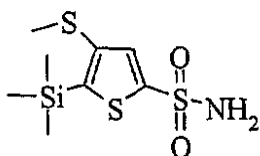
¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) 0.38 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 7.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.7 Hz, 1H)。

【0060】

製造例28

(5-トリメチルシリル-4-メチルスルファニルチオフェン-2-スルホンアミド

【化 3 5】



n-BuLi溶液(ヘキサン中2.5M, 7.4 mL, 18.4 mmol)の溶液を、2-トリメチルシリル-3-メチルスルファニルチオフェン(1.5 g, 7.4 mmol)の無水THF (25 mL)溶液に窒素下-70 で滴下する。混合物を-70 で4時間攪拌する。溶液に二酸化硫黄を-70 で5分間バブリングする。2.5時間後、N-クロロスクシンイミド(1.98 g, 14.8 mmol)を懸濁液に加える。混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物をろ過し、固体をCH₂Cl₂で洗浄する。ろ液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (200 mL)に溶解する。有機層をブラインで洗浄した後、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。残渣をアセトン (20 mL)に溶解し、29% NH₄OH(13 mL)のアセトン(30 mL)溶液に0 で加える。混合物を0 で30分間攪拌する。真空下でアセトンを除去し、残渣をEtOAc(2×100 mL)で抽出する。有機抽出物をブラインで洗浄した後、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、Hex:EtOAc (3:1)で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得る(0.65 g, 34%)。

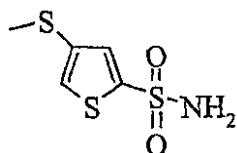
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 0.39 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 7.65 (s, 1H)。

【0061】

製造例29

4-メチルスルファニルチオフェン-2-スルホンアミド

【化 3 6】



5-トリメチルシリル-4-メチルスルファニルチオフェン-2-スルホンアミド(660 mg, 2.34 mmol)のTHF (10 mL)溶液に、テトラ-ブチルアンモニウムフルオリドの溶液(THF中1 M、14.0 mL、14.0 mmol)を加える。反応混合物を室温で3時間攪拌する。THFを減圧下で除去し、残渣をEtOAc (200 mL)に溶解する。有機層をブラインで洗浄した後、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮する。粗生成物を、Hex:EtOAc (2:1)で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得る (400 mg, 82%)。

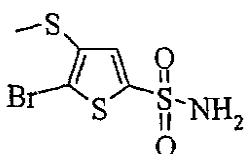
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 2.49 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (s, 1H)。

【0062】

製造例30

5-ブロモ-4-メチルスルファニルチオフェン-2-スルホンアミド

【化 3 7】



4-メチルスルファニルチオフェン-2-スルホンアミド (210 mg, 1.00 mmol)のCHCl₃ (10 mL)およびAcOH (10 mL)中の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (231 mg, 1.30 mmol)を加える。反応混合物を室温で7時間攪拌する。7時間後、反応混合物を1 M NaOHで中和し、溶液をEtOAc (200 mL)で抽出する。有機層をブラインで洗浄した後、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、真空下で濃縮する。粗生成物を、Hex:EtOAc (3:1)で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得る(200 mg, 70%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 2.49 (s, 3H), 7.45 (s, 1H)。

【0063】

製造例31

2,4-ジブロモベンゾニトリル

シアン化銅(2.32 g, 25.9 mmol)を攪拌無水ジメチルスルホキシド(50 mL)に60 で加えて清澄な溶液を形成し、次いでtert-ブチルニトリル(7.1 mL, 59.7 mmol)を全て一度に加える。2,4-ジブロモアニリン21 (5.0 g, 19.9 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(30 mL)溶液をカニューレで混合物に滴下する。添加が完了した後、反応混合物を1時間攪拌する。45 まで冷却した後、混合物をゆっくりと5N 塩酸(50 mL)で処理する。5分後、反応混合物を周囲温度まで冷却した後、酢酸エチル/ヘキサン(1:1; 2×300 mL)で抽出する。合わせた有機層を水(100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した後、シリカでのクロマトグラフ(ヘキサン中0-5%酢酸エチル)にかけて表題化合物を得る(1.61 g, 収率31%)。FD(+)MS m/z 259, (M⁺)は2 Brと一致する。

10

【0064】

製造例32

2,4-ジブロモ安息香酸

2,4-ジブロモベンゾニトリル(1.57 g, 6.0 mmol)の硫酸(6 M, 150 mL)中の攪拌懸濁液を3日間、加熱還流する。反応混合物を周囲温度で冷却した後、酢酸エチル(2×75 mL)で抽出する。合わせた有機層を水(100 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ、濃縮した後、シリカ(酢酸/メチルアルコール/クロロホルム、0.1:0.5:99.4)でクロマトグラフにかけて表題化合物を得る(0.81 g, 収率48%)。mp 171-172 ; ES(-)MS m/z 277, (M-H)⁻は2 Brと一致。

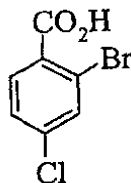
20

【0065】

製造例33

2-ブロモ-4-クロロ安息香酸

【化38】



30

硝酸ナトリウム(2.21 g)の水(15 mL)溶液を、2-アミノ-4-クロロ安息香酸(5.00 g, 29.1 mmol) および48% 臭化水素酸(150 mL)の水(150 mL)中での攪拌氷冷混合物に滴下する。得られた混合物を0 で2時間攪拌する。次いで、臭化銅(7.81 g)水(20 mL)溶液を滴下して処理する。添加の完了の際に、反応混合物を周囲温度まで昇温させ、一晚攪拌する。酢酸エチル/ヘキサン(3:1; 2×400 mL)で抽出した後、合わせた有機層をブラインで洗浄し(200 mL)、乾燥させ、濃縮し、シリカでのクロマトグラフにかけて(クロロホルム中1%メチルアルコールおよび0.5%酢酸)表題化合物を得る(4.04 g, 収率59%)。mp 154-155 ; ES(-)MS m/z 233, (M-H)⁻は1 Brおよび1 Clと一致。

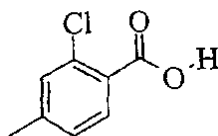
【0066】

40

製造例34

2-クロロ-4-メチル安息香酸

【化39】



ジメチルホルムアミド(25 mL)中の4-ブロモ-3-クロロトルエン(4.97 g, 24.2 mmol)に、酢酸パラジウム(0.54 g, 2.42 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(0.9

50

98 g, 2.42 mmol)、トリエチルアミン(12.5 mL)およびメタノール(12.5 mL)を加える。反応容器を脱気し、一酸化炭素ガスで3回パージする。一酸化炭素ガスを充填したバルーンを用いて一酸化炭素雰囲気を維持する。反応混合物を80 °Cで8時間加熱する。混合物を水で洗浄し、ヘキサンで抽出し(2×50 mL)で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ヘキサン中0-3%酢酸エチルを用いてクロマトグラフにかける。2-クロロ-4-メチル安息香酸メチル(1.24 g, 28%)を無色油状物として単離する。ES(+)-MS m/z 184, (M+H)⁺は1 Clと一致。

【0067】

テトラヒドロフラン(10 mL)、メチルアルコール(5 mL)および水(2.5 mL)中の2-クロロ-4-メチル安息香酸メチル(1.00 g, 5.42 mmol)に、2N水酸化リチウム(8.12 mL, 16.2 mmol)を加える。反応混合物を50 °Cで2.5時間加熱し、室温まで冷却し、5N塩酸(3.24 mL)でクエンチする。混合物を濃縮してテトラヒドロフランおよびメチルアルコールを除去する。白色沈殿物が生じ、ろ過する。乾燥後、2-クロロ-4-メチル安息香酸(0.922 g, 100%)を単離する。ES(-)-MS m/z 169, (M-H)⁻は1 Clと一致する。

【0068】

製造例35

4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシ-ブタ-2-エノン酸(enoic acid)エチルエステル

4,4,4-トリフルオロ酢酸エチル(12 mL, 82 mmol)のDMF溶液(80 mL)に、炭酸セシウム(26.4 g, 82 mmol)を加える。反応混合物を70 °Cまで加熱する。次いで、p-トルエンスルホン酸メチル(13.5 mL, 90 mmol)のDMF(30 mL)溶液を30分間に滴下し、反応混合物をさらに1時間攪拌する。室温まで冷却した後、反応混合物をH₂O(150 mL)で希釈し、Et₂O(2×150 mL)で抽出する。有機抽出物を合わせ、H₂Oおよびブラインで洗浄した後、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して表題化合物を油状物として得る(9.0 g, 56%)。これをさらに精製することなく使用する。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H)。

【0069】

製造例36

3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシ-ブタ-2-エノン酸エチルエステル(9.6 g, 48.5 mmol)およびチオグリコール酸メチル(4.3 mL, 48.5 mmol)のMeOH(75 mL)溶液を5 °Cまで冷却する。次いで、KOH(3.3 g, 58.2 mmol)のMeOH(75 mL)溶液を30分間かけて加える。反応混合物を一晩室温で攪拌する。次いで、反応混合物を、氷(75 g)、H₂O(75 mL)および濃H₂SO₄(4.5 mL)の攪拌混合物に注ぐ。混合物をEtOAc(2×250 mL)で抽出する。合わせた抽出物を飽和NaHCO₃で洗浄する。洗浄物をEtOAcで逆抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄した後、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して表題化合物(10 g, 91%)を茶色油状物として得、これをさらに精製することなく用いる。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.92 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 9.48 (br s, 1H)。

【0070】

製造例37

3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-カルボン酸

NaOH(8.0 g, 200 mmol)のH₂O(25 mL)中の攪拌溶液に、3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(11.4 g, 50 mmol)のMeOH(25 mL)溶液を加える。反応混合物を3時間加熱還流し、次いで室温まで冷却する。反応混合物を約半分の体積まで濃縮し、5 °Cまで冷却する。濃HCl(17 mL)を用いてpH1まで酸性化すると懸濁液を生じる。懸濁液を5 °Cで30分間攪拌した後、固体をろ過により回収し、H₂Oで洗浄し、減圧下で乾燥させて副題の化合物をオフホワイトの固体として得る(8.5 g, 79%)。これをさらに精製せずに用いる。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.30 (s, 1H), 11.7 (br s, 2H)。

【0071】

10

20

30

40

50

製造例38

5-トリフルオロメチル-チオフェン-3-オール

3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-カルボン酸(8.0 g, 37.8 mmol)をフラスコに入れ、アルゴン下で105 °Cまで加熱する。加熱を2時間続けて脱カルボキシル化を完了させる。冷却の際に、表題化合物を茶色の油状物として得る(6.8 g, 85%)。これをさらに精製することなく用いる。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) エノール (主) 5.01 (br s, 1H), 6.52 (d, J = 1.7 Hz), 7.06 (m, 1H)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ケト (副) 3.86 (s, 2H), 6.59 (br s, 1H)。

【0072】

10

製造例39

1-フェニル-5-(5-トリフルオロメチル-チオフェン-3-イルオキシ)-1H-テトラゾール

5-クロロ-1-フェニル-1H-テトラゾール(2.1 g, 11.9 mmol)およびK₂CO₃ (3.3 g, 23.8 mmol)を含有する5-トリフルオロメチル-チオフェン-3-オール(2.0 g, 11.9 mmol)の乾燥アセトン(480 mL)溶液を、一晚、注意深く水分を排除しながら還流を維持する。アセトンを減圧下で取り除き、残渣をCH₂Cl₂ (500 mL)およびH₂O (50 mL)で分配する。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、EtOAc:Hex (1:80)で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物を白色固体として得る(2.5 g, 68%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.52-7.61 (m, 4H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H)。

20

【0073】

製造例40および41

3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルオキシ)-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-スルホンアミドおよび3-[1-(4-スルファモイル-フェニル)-1H-テトラゾール-5-イルオキシ]-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-スルホンアミド

クロロスルホン酸(2 mL, 30 mmol)の溶液をフラスコに入れ、1-フェニル-5-(5-トリフルオロメチル-チオフェン-3-イルオキシ)-1H-テトラゾール(100 mg, 0.30 mmol)を窒素雰囲気下で溶液に加える。溶液を100 °Cまで2時間加熱する。溶液を70 °Cまで冷却し、塩化チオニル(0.1 mL, 0.33 mmol)を加え、次いで反応系を再度100 °Cまで再加熱し、さらに2時間攪拌する。反応混合物を氷に滴下して注ぎ、溶液をCH₂Cl₂ (100 mL)で抽出する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。残渣をアセトン(5 mL)に溶解し、29% NH₄OH(5 mL)およびアセトン(10 mL)の溶液に0 °Cで加える。混合物を0 °Cで30分間攪拌する。アセトンを真空下で除去し、残渣をEtOAc (2 × 50 mL)で抽出する。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、EtOAc:Hex (1:3)で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて表題化合物の混合物を白色固体として得る(91 mg, 65%)。別の反応系において、構成成分を、EtOAc:Hex (1:5)で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより分離し、個々に特徴付けをする。

30

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.57-7.67 (m, 4H), 7.89 (d, J = 5.9 Hz, 2H)

40

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.96 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 4H)。

【0074】

製造例42

5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-スルホンアミド

3-[1-(4-スルファモイル-フェニル)-1H-テトラゾール-5-イルオキシ]-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-スルホンアミド(210 mg, 0.47 mmol)のベンゼン(50 mL)溶液に、H₂O (2 mL)、EtOH (3 mL)、ギ酸(2 mL)および10%炭素担持パラジウム(350 mg)を加える。混合物を一晚、80 °Cまで加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、ベンゼン(50 mL)で希釈する。反応混合物をろ過する。ベンゼン層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、EtOAc:Hex (1:10)で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて

50

表題化合物を白色固体として得る (18 mg, 17%)。

【0075】

同一の手順を3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルオキシ)-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-スルホン酸アミドに適用して、また、表題化合物を産生する。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 7.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)
ES(-)MS m/z 230, $(\text{M}-\text{H})^-$ 。

【0076】

一般的カップリング手順

安息香酸(1.25当量)の乾燥ジクロロメタン(10 mL/mmol)中の攪拌溶液に、スルホンアミド(1.0当量)を一度に加え、続いてEDC(1.25-1.5当量)および最後に、N,N-[ジメチル]-4-アミノピリジン(1.2当量)を加える。混合物を窒素下で16時間、激しく攪拌し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水との間で分配する。有機層を1N 塩酸(4回, 20 mL/mmol)で洗浄し、次いで、合わせた水相を酢酸エチル(2回目, 20 mL/mmol)で抽出する。合わせた有機層を最後に水および飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮する。必要であれば、または望ましい場合、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィーまたは結晶化に供してもよい。

10

【0077】

実施例1~53に記載の化合物を、基本的には、一般的カップリング手順に記載の通りに製造する。

【表 1 - 1】

実施例 番号	生成物	質量分析データ (m/z)
1	N-[4-ブromo-2-クロロベンゾイル]-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 412, (M-H) ⁻ は 1 Br および 2 Cl と一致。
2	N-[4-クロロ-2-メチルベンゾイル]-5-ブromoチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 392, (M-H) ⁻ は 1 Br および 1 Cl と一致。
3	N-[4-ブromo-2-クロロベンゾイル]-4-ブromo-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 490, (M-H) ⁻ は 2 Br および 2 Cl と一致。
4	N-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)-ベンゾイル]-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 436, (M-H) ⁻ は 1 Cl と一致。
5	N-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)-ベンゾイル]-5-ブromoチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 480, (M-H) ⁻ は 1 Br と一致。
6	N-[2,4-ジメチルベンゾイル]-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 328 (M-H) ⁻ は 1 Cl と一致。
7	N-[2-クロロ-4-メチルベンゾイル]-5-ブromoチオフエン-2-スルホンアミド	ES(+)MS m/z 394 (M+H) ⁺ は 1 Br および 1 Cl と一致。
8	N-[2-クロロ-4-メチルベンゾイル]-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド	ES(+)MS m/z 350, (M+H) ⁺ は 2 Cl と一致。
9	N-[4-クロロ-2-フルオロベンゾイル]-5-ブromoチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 396, (M-H) ⁻ は 1 Br および 1 Cl と一致。

10

20

30

【表 1 - 2】

10	N-[2-ブロモ-4-メチルベンゾイル]-5-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 438, (M+H) ⁺ は 2 Br と一致。	
11	N-[2-ブロモ-4-メチルベンゾイル]-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド	ES(+)MS m/z 394, (M+H) ⁺ は 1 Br および 1 Cl と一致。	
12	N-[4-メチル-2-トリフルオロメチルベンゾイル]-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 382, (M-H) ⁻ は 1 Cl と一致。	10
13	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-(メチルチオ)チオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 380, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	
14	N-[4-クロロ-2-メチルベンゾイル]-5-(メチルチオ)チオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 360, (M-H) ⁻ は 1 Cl と一致。	
15	N-[4-メチル-2-ブロモベンゾイル]-5-(メチルチオ)チオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 404, (M-H) ⁻ は 1 Br と一致。	20
16	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-(メチル)チオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 348, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	
17	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-(エチル)チオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 362, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	
18	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-(プロピル)チオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 376, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	
19	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-メトキシチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 364, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	30
20	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-メトキシメチルチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 378 (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	
21	N-[2-メチル-4-ブロモベンゾイル]-4-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 436, (M-H) ⁻ は 2 Br と一致。	
22	N-[2-メチル-4-クロロベンゾイル]-2-クロロチアゾール-5-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 349, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	40
23	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-2-クロロチアゾール-5-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 369, (M-H) ⁻ は 3 Cl と一致。	
24	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-2-メトキシチアゾール-5-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 365, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	

【表 1 - 3】

25	N-[2-メチル-4-クロロベンゾイル]-2-メトキシチアゾール-5-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 345, (M-H) ⁻ は 1 Cl と一致。
26	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-4,5-ジブromochlorofen-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 490, (M-H) ⁻ は 1 Br および 2 Cl と一致。
27	N-[4-ブromochlorofen-2-メチルベンゾイル]-4,5-ジブromochlorofen-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 514, (M-H) ⁻ は 3 Br と一致。
28	N-[4-クロロ-2-メチルベンゾイル]-5-シアノチオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 341, (M+H) ⁺ は 1 Cl と一致。
29	N-[4-ブromochlorofen-2-メチルベンゾイル]-5-シアノチオフェン-2-スルホンアミド	ES(+)MS m/z 385, (M+H) ⁺ は 1 Br と一致。
30	N-[4-クロロ-2-メチルベンゾイル]-5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド	ES(+)MS m/z 350, (M+H) ⁺ は 2 Cl と一致。
31	N-[2-ブromochlorofen-4-メチルベンゾイル]-5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 392, (M-H) ⁻ は 1 Br および 1 Cl と一致。
32	N-[2,4-ジブromochlorofen-5-ブromochlorofen-2-スルホンアミド]	ES(-)MS m/z 500, (M-H) ⁻ は 3 Br と一致。
33	N-[2-ブromochlorofen-4-クロロベンゾイル]-5-ブromochlorofen-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 456, (M-H) ⁻ は 2 Br および 1 Cl と一致。
34	N-[2-メチル-4-ブromochlorofen-4-クロロチオフェン-2-スルホンアミド]	ES(-)MS m/z 392, (M-H) ⁻ は 1 Br および 1 Cl と一致。
35	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-4-クロロチオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 368, (M-H) ⁻ は 3 Cl と一致。
36	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-4-クロロ-5-ブromochlorofen-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 446, (M-H) ⁻ は 1 Br および 3 Cl と一致。
37	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-4-メチル-5-ブromochlorofen-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 426, (M-H) ⁻ は 1 Br および 2 Cl と一致。
38	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-4-メチルチオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 348, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。
39	N-[2-メチル-4-ブromochlorofen-4-メトキシチオフェン-2-スルホンアミド]	ES(-)MS m/z 388, (M-H) ⁻ は 1 Br と一致。

10

20

30

40

【表 1 - 4】

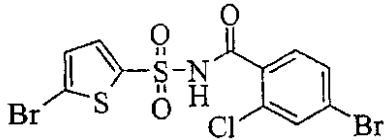
40	N-[2,4-ビストリフルオロメチルベンゾイル]-4-メチルチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 416, (M-H) ⁻ 。	
41	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-4-メトキシチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 364, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	
42	N-[2-メチル-4-ブロモベンゾイル]-4-メチルチオ-チオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 404, (M-H) ⁻ は 1 Br と一致。	10
43	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-4-メチルチオ-チオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 380, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	
44	N-[2,4-ビストリフルオロメチルベンゾイル]-4-メトキシチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 432, (M-H) ⁻ 。	
45	N-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-4-メチルチオ-チオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 448, (M-H) ⁻ 。	20
46	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-4-メチルチオ-5-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 458, (M-H) ⁻ は 1 Br および 2 Cl と一致。	
47	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-4-メトキシ-5-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 442, (M-H) ⁻ は 1 Br および 2 Cl と一致。	
48	N-[2-メチル-4-ブロモベンゾイル]-4-メトキシ-5-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 466, (M-H) ⁻ は 2 Br と一致。	
49	N-[2-メチル-4-ブロモベンゾイル]-4-メチルチオ-5-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 482, (M-H) ⁻ は 2 Br と一致。	30
50	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-2-イソプロピルチアゾール-5-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 377, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	
51	N-[2-メチル-4-ブロモベンゾイル]-2-イソプロピルチアゾール-5-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 401, (M-H) ⁻ は 1 Br と一致。	
52	N-[2-メチル-4-ブロモベンゾイル]-2-メチルチアゾール-5-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 373, (M-H) ⁻ は 1 Br と一致。	40
53	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-トリフルオロメチルチオフエン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 402, (M-H) ⁻ は 2 Cl と一致。	

【 0 0 7 8 】

実施例 54

N-[4-ブロモ-2-クロロベンゾイル]-5-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド

【化 4 0】



反応バイアル(8mL)に4-ブromo-2-クロロ安息香酸(0.39 mmol, 1.5当量)およびジクロロメタン(2.0mL)を入れる。5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド(0.26 mmol, 1当量)およびN,N-[ジメチル-4-アミノピリジン(48 mg, 0.39 mmol, 1.5当量)を含有するジクロロメタン中のストック溶液(4.0mL)を加え、続いてカルボジイミドポリスチレン樹脂(0.26 10
1 g, 2.0 mmol/g, 0.52 mmol, 2.0当量, Novabiochem)を加え、バイアルにふたをし、振盪する。72時間後、スルホン型ポリスチレン樹脂(MP-TsOH)(0.77 g, 1.53 mmol/g, 1.17 mmol, Argonaut)を加える。約18時間後、反応混合物をろ過し、真空下で濃縮する。残渣をクロマトグラフィーにかけて生成物を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して表題化合物を得る。

ES(-)MS m/z 456, (M-H)⁻は2 Brおよび1 Clと一致。

【0079】

実施例55-62に記載の化合物を、基本的には実施例54に記載したとおりに製造する。

【表 2】

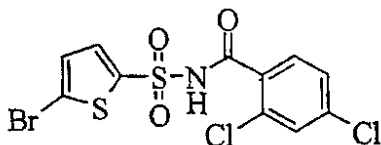
実施例番号	生成物	質量分析データ (m/z)
55	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-チオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 334, (M-H) ⁻ は2 Clと一致。
56	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-(2-ピリジル)-チオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 411, (M-H) ⁻ は2 Clと一致。
57	N-[4-ブromo-2-メチルベンゾイル]-5-ブromoチオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 436, (M-H) ⁻ は2 Brと一致。
58	N-[2-クロロ-4-ニトロベンゾイル]-5-ブromoチオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 423, (M-H) ⁻ は1 Brおよび1 Clと一致。
59	N-[2,4-ジメチルベンゾイル]-5-ブromoチオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 372, (M-H) ⁻ は1 Brと一致。
60	N-[4-クロロ-2-メチルベンゾイル]-5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 348, (M-H) ⁻ は2 Clと一致。
61	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 368, (M-H) ⁻ は3 Clと一致。
62	N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-(フェニルチオ)チオフェン-2-スルホンアミド	ES(-)MS m/z 442, (M-H) ⁻ は2 Clと一致。

【0080】

実施例63

N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-ブromoチオフェン-2-スルホンアミド

【化 4 1】



ジクロロ安息香酸(28.4 g, 148.7 mmol)、5-ブromo-2-スルホンアミド(30.0 g, 123.9 50

mmol)およびEtOAc (200.0 mL)の反応混合物に、室温でCDI (24.1 g, 148.7 mmol)のTHF (100.0 mL)中の熱溶液を13.0分かけて加える。追加のTHF (50.0 mL)を加えて、残留CDIを反応容器に洗い込む。CDI溶液/スラリーの添加の間に気体の発生が観察される。これは、添加速度により制御することができる。CDI添加の最後に、明るい黄色の溶液を10分間攪拌し、次いで90分間、または気体の発生が観察されなくなるまで、加熱還流する(反応中間体をGCによりモニターし、酸のピークが観察されない時点で完了と見なす)。次いで、反応系を40℃まで釣り合わせ、その後、ニートなDBU(22.3 mL, 148.7 mmol)を一度に全て加え(添加の最後の最高温度は45℃である)、便宜上、室温で一晩攪拌する。反応は、スルホンアミド出発物質の消失を用いてHPLCにより完了したと見なす。次いで、脱イオン水(250.0 mL)を加え、上層の有機層を分離する。水層をEtOAc (50.0 mL)で逆抽出する。合わせた有機層を1N HCl溶液(500.0 mL)で徹底的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、ケーキをEtOAc (20.0 mL)で洗浄する。次いで、ろ液を粘性溶液(70.4 g)になるまで真空下で濃縮する(水浴温度、約50℃)。この溶液にヘプタン (200.0 mL)を激しく攪拌しながら加えると、約1時間のうちにオフホワイトの析出物が形成する。析出物をろ過し、ケーキをヘプタン (25.0 mL)で洗浄する。次いで、析出物をハウスバキューム内で55℃で18時間乾燥させる (45.4 g, 収率88.2重量%)。ES(-)MS m/z 412, (M-H)⁻は1 Brおよび2 Clと一致。

10

20

30

40

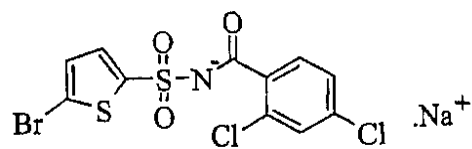
50

【0081】

実施例64

N-[2,4-ジクロロベンゾイル]-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドナトリウム塩

【化42】



実施例63の化合物 (25.0 g, 60.2 mmol)およびMTBE (208.0 mL)の溶液に、室温で、ナトリウムメトキシド(3.3 g, 60.2 mmol)を一度に加える。次いで、反応系を24時間、攪拌した後、ヘプタン(426.0 mL)を加え、続いて60分間、激しく攪拌する。白色の析出物が形成し、次いで陽圧窒素下でろ過し、続いてケーキをヘプタン (150.0 mL)で洗浄する。次いで、析出物を半乾燥状態まで吸引し、続いてハウスバキュームオープン中で100℃で18時間乾燥させる (質量=22.1 g, 収率84重量%; ¹H NMR (DMSO d₆) 7.13-7.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H))。

【0082】

関連する化合物は全て経口利用可能であり、通常は経口投与され、そのような経口投与が好ましい。しかし、経口投与は唯一の経路ではなく、唯一の好ましい経路でもない。例えば、経皮投与は医薬の経口摂取を忘れやすい、または短気な患者にとって望ましいかもしれない、静脈内経路は便宜上、または経口投与においてありうる複雑さを避けるために好ましいかもしれない。また、式Iの化合物は、特定の状況において、経皮、筋肉内、鼻内または直腸内経路により投与することができる。投与経路は、任意の様式で変更することができ、これは薬物の物理的特性、患者および介護人の都合、他の関連する状況により制限され得る(Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版, Mack Publishing Co. (1990))。

【0083】

製薬分野において周知の様式で医薬組成物を製造する。キャリアまたは賦形剤は固体、半固体または液体物質であって良く、これらはビヒクルまたは活性成分に対する媒体として機能し得る。適当なキャリアまたは賦形剤は当該分野において周知である。医薬組成物は経口、吸入、非経口または局所用用途のために適合されていてもよく、錠剤、カプセル剤、エアロゾル、吸入剤、坐剤、液剤、懸濁剤などの形態で患者に投与されるかもしれない。

【0084】

本発明の化合物は、例えば、不活性希釈剤またはカプセルとともに、または錠剤に圧縮し、経口投与してもよい。経口治療投与のために、化合物を賦形剤と共に組み込み、錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁剤、シロップ、ウェハ、チューイングガムなどの形態で用いてもよい。これらの製剤は、本発明の化合物(活性成分)を好ましくは少なくとも4%含有するが、これは特定の形態に依存して変更し得、適切には、単位重量の4重量%~約70重量%であり得る。組成物中に存在する化合物の量は、適切な用量が得られるようなものである。本発明の好ましい組成物および製剤は、当業者に周知の方法により決定することができる。

【0085】

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチなどはまた、1種以上の以下の添加物を含有してもよい。ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロースまたはゼラチン等の結合剤、デンプン、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸2カルシウム等の賦形剤または希釈剤、クロスカルメロース、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム(sodium starch glycolate)、コーンスターチ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルクまたは水素化植物油等の滑沢剤、コロイド状二酸化ケイ素等の流動促進剤(glidant)、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80等の湿潤化剤、ならびにスクロース、アスパルテームまたはサッカリン等の甘味料、またはペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香料のような香料。投薬単位形態がカプセルである場合、上記のタイプの物質に加えて、ポリエチレングリコールまたは脂肪油等の液体キャリアを含有し得る。他の投薬単位形態は、投薬単位の物理的形態を修飾する他の種々の物質(例えばコーティングなど)を含有し得る。それゆえ、錠剤または丸剤は、糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリメタクリレートまたは他のコーティング剤でコーティングされていてもよい。シロップは、本発明の化合物に加えて、甘味料としてスクロース、および特定の保存剤、色素および着色料および香料を含有しても良い。これらの種々の組成物を製造する際に用いられる物質は、薬学上純粋であり、用いる量では非毒性であるべきである。

【0086】

非経口用注射剤としては、滅菌の水性または非水性の液剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。水性液剤および懸濁剤は、注射用滅菌水または生理学的塩溶液を含有し得る。非水性液剤および懸濁剤としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油(オリーブ油等)、アルコール(エタノール等)またはポリソルベート80(登録商標)を挙げることができる。注射剤は、不活性希釈剤以外の追加の成分を含有してもよい(例えば、保存剤、湿潤化剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(ラクトース等)、溶解を補助するための薬剤等の助剤(グルタミン酸またはアスパラギン酸等)。これらは、例えば、細菌捕捉(bacteria-retaining)フィルターでのろ過、組成物中への滅菌剤の組み込み、または放射線により滅菌され得る。これらはまた、使用直前に滅菌水または他の注射用滅菌希釈剤に溶解することができる滅菌固形組成物の形態で製造され得る。

【0087】

式Iの化合物は、通常、広範な投薬範囲にわたり有効である。例えば、1日あたりの投薬量は、通常、約10~約300 mg/体重1 kgの範囲内にある。例えば、上記の範囲の下限より低い投薬レベルがより適している場合もあれば、その一方で、よりさらに高い投薬量を有害な副作用を引き起こすことなく用いられるかもしれないので、上記の投薬範囲はいかなる様式においても本発明の範囲を限定することは意図しない。実際に投与される化合物の量は、処置する病態、選択した投与経路、投与する実際の化合物、各患者の年齢、体重および反応、ならびに患者の症状の重篤度を含む関連する状況を考慮して、医師により決定されることが理解される。

【0088】

HUVEC増殖の阻害

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC; BioWhittaker/Clonetics, Walkersville, MD)を、ウシ

10

20

30

40

50

脳抽出物、ヒト表皮増殖因子、ヒドロコルチゾン、ゲンタマイシン、アンフォテリシン B および 2%ウシ胎仔血清を含む基礎培地 (EBM) を含有する内皮細胞増殖培地 (EGM) 中で維持した。アッセイ用に、0.5%ウシ胎仔血清を含む EBM (200 μ l) 中で HUVEC (5×10^3) を 96 ウェル細胞培養プレート中のウェルに入れ、37 $^{\circ}$ C で 24 時間、加湿 5% 二酸化炭素/大気中でインキュベートした。試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中で 0.0013 ~ 40 μ M の濃度で系列希釈し、20 μ l でウェルに加えた。次いで、リン酸緩衝化標準生理食塩水 (0.1% ウシ血清アルブミン含有) 中のストック溶液 (100 μ g/mL) から調製したヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) (ウェル中 20ng/mL; R & D Systems, Minneapolis, MN) をウェルに加えた。HUVEC を、37 $^{\circ}$ C で 72 時間、加湿 5% 二酸化炭素/大気中でインキュベートした。WST-1 細胞増殖試薬 (20 μ l; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) をウェルに加え、プレートをインキュベーターに 1 時間戻した。各ウェルの 440nm での吸光度を測定した。VEGF 有り、および無しで処理したウェルの吸光度を、0 および 1.0 に設定したコントロールウェルから得た吸光度で除算して、増殖割合を決定した。例示した化合物をこのアッセイで試験すると、全て 1.0 μ M 以上の IC_{50} を示した。

10

【0089】

HCT116 結腸癌細胞増殖阻害

ヒト HCT116 結腸癌細胞を、10% ウシ胎仔血清および 1% ペニシリン-ストレプトマイシン (GibcoBRL, Grand Island, NY) を補充した RPMI 1640 培地中で単層培養で増殖させた。対数増殖期の HCT116 細胞を、37 $^{\circ}$ C で 72 時間、5% 二酸化炭素/大気中で、種々の濃度の試験化合物に曝した。薬剤への暴露後、細胞を 0.9% リン酸緩衝化生理食塩水で洗浄した。上記の WST-1 細胞増殖試薬を用いて増殖阻害を決定した。結果はコントロール培養物と比較した処置細胞の増殖割合として表す。本発明の代表的な化合物を、ヒト結腸 HCT116 腫瘍細胞に対する有効性について試験した。これらの実験からのデータを表 1 にまとめる。

20

【0090】

表 1: ヒト結腸 HCT116 腫瘍細胞

【表 3】

実施例	IC_{50} (μ M)	実施例	IC_{50} (μ M)
1	5.6	28	8.0
2	6.0	29	17.3
3	14.7	30	15.8
4	7.7	31	9.1
6	20.6	32	3.9
7	5.2	54	17.0
9	21.7	55	4.5
16	3.7	56	5.4
17	5.0	57	3.4
18	13.2	58	5.2
19	5.8	61	1.0
20	5.7	63	1.3

30

40

【0091】

従来のマウス腫瘍およびヒト腫瘍異種移植片アッセイ

マウスに移植した腫瘍の阻害は、抗腫瘍剤の有効性の研究のために認可されている方法

50

である(Corbettら、In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing; Use of rodent solid tumors for drug discovery., Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval, B. Teicher (編), Humana Press Inc., Totowa, NJ, 第5章, 75-99頁(1997);(Corbettら、Int. J. Pharmacog., 33, 補遺102-122(1995)))。マウス腫瘍またはヒト異種移植片を基本的には、Corbett, In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing; Use of rodent solid tumors for drug discoveryに記載の通りに移植した。簡単に説明すると、マウス腫瘍またはヒト異種移植片を、12ゲージトロカールインプラントまたは測定数の細胞のいずれかを用いて皮下移植した。トロカール挿入位置はマウスの横腹に沿った腋窩と鼠蹊部の中ほどである。トロカールを腋窩の方に持ち上げて、皮下約3/4インチまで抜いてから腫瘍断片を放出し、トロカールをはずしたら皮膚を挟む。あるいは、同体積のMatrigel(Becton-Dickinson)と混合した細胞培養物(1×10^7 細胞)から調製したヒト腫瘍細胞を雄性または雌性ヌードマウス(Charles River)の後足に皮下移植した。ビヒクル中の試験化合物またはビヒクル単独を、静脈内ボラス注射(iv)、腹膜内注射(ip)または経口胃管栄養(po)で投与した。各処置群、および未処置コントロール動物群は、各実験において1群あたり8~10匹の動物から構成した。皮下腫瘍反応を、実験中(60~120日)、各週2回行なった腫瘍体積測定によりモニターした。体重を毒性の全体的な指標として採用した。実験期間にわたり各処置群についての腫瘍重量の中央値を測定し、処置腫瘍とコントロール腫瘍が500または1000mm³のいずれかの体積まで到達する日数の差異として腫瘍増殖遅延を計算することにより、皮下腫瘍データを分析した。

10

20

【0092】

種々のマウスおよびヒト腫瘍に対して、2ヶ所の別の実験室で実施例64の化合物を実質的に上記の通り試験した。これらの試験からのデータを実質的に上記の通りに試験した。これらの試験からのデータを表IIにまとめた。各実験で測定したパラメーターを以下の段落にまとめる。

【0093】

$$\text{腫瘍重量 (mg)} = (a \times b^2) / 2$$

(式中、aは腫瘍長(mm)であり、bは腫瘍幅(mm)である。)

$$\text{腫瘍増殖遅延} = T - C$$

(式中、Tは処置群の腫瘍が規定サイズに到達するために必要とする時間(日数)の中央値であり、Cはコントロール群の腫瘍が同じサイズに到達するための時間(日数)の中央値である。)

30

【0094】

表IIヒト結腸癌腫HT-29

【表4】

実施例64	投与量 (mg/kg)	腫瘍増殖遅延(d)
実験 A		
	30	0+/-2
	60	2 +/-2
	80	2+/-2
実験 B		
	30	9+/-4
	60	3+/-4
	80	8+/-3.6

40

50

【 0 0 9 5 】

明確な腫瘍が観察された後、薬物をIVで5日間連続で投与し、動物を2日間休息させ、化合物を再度、IVで5日間連続で投薬した。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/31568
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D277/36 C07D333/34 A61K31/38 A61K31/425 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 513 979 A (MERCK & CO INC) 19 November 1992 (1992-11-19) cf. cpd. 42 of table VII the whole document	1-16
A	US 5 302 724 A (HOWBERT J JEFFRY ET AL) 12 April 1994 (1994-04-12) the whole document	1-16
A	WO 98 14440 A (RAY JAMES E ;TOTH JOHN E (US); LILLY CO ELI (US); EHLHARDT WILLIAM) 9 April 1998 (1998-04-09) the whole document	1-16
A	EP 0 560 554 A (LILLY CO ELI) 15 September 1993 (1993-09-15) the whole document	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
² Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 January 2003		Date of mailing of the international search report 31/01/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/31568

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0513979	A	19-11-1992	US 5177074 A	05-01-1993
			CA 2063866 A1	27-09-1992
			EP 0513979 A1	19-11-1992
			JP 1999256 C	08-12-1995
			JP 5140154 A	08-06-1993
			JP 7017637 B	01-03-1995
US 5302724	A	12-04-1994	AU 640499 B2	26-08-1993
			AU 8044491 A	23-01-1992
			BR 9103036 A	28-04-1992
			CA 2047103 A1	18-01-1992
			CN 1058401 A	05-02-1992
			CS 9102192 A3	16-09-1992
			EP 0467613 A1	22-01-1992
			FI 913432 A	18-01-1992
			HU 58698 A2	30-03-1992
			IE 912488 A1	29-01-1992
			JP 4234382 A	24-08-1992
			MX 9100165 A1	28-02-1992
			NO 912773 A	20-01-1992
			NZ 238911 A	26-10-1993
			PT 98320 A	29-05-1992
			RU 2022963 C1	15-11-1994
ZA 9105371 A	31-03-1993			
WO 9814440	A	09-04-1998	AU 4799797 A	24-04-1998
			EP 0929540 A1	21-07-1999
			WO 9814440 A1	09-04-1998
			US 5827879 A	27-10-1998
EP 0560554	A	15-09-1993	US 5169860 A	08-12-1992
			AU 3519893 A	16-09-1993
			AU 4028995 A	15-02-1996
			BR 9301137 A	28-09-1993
			CA 2091207 A1	14-09-1993
			CN 1076447 A	22-09-1993
			CZ 9300368 A3	13-04-1994
			EP 0560554 A2	15-09-1993
			FI 931085 A	14-09-1993
			HU 63830 A2	28-10-1993
			JP 6049052 A	22-02-1994
			MX 9301296 A1	01-10-1993
			NO 930891 A	14-09-1993
			NZ 247083 A	26-09-1995
			ZA 9301645 A	08-09-1994

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 333/18

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 アルフォンソ・デ・ディオス

スペイン 2 8 1 0 0 アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、リリー・ソシエダッド・アノニマ

(72) 発明者 コーラ・スー・グロスマン

アメリカ合衆国 4 6 2 5 0 インディアナ州インディアナポリス、パロン・コート 5 8 3 8 番

(72) 発明者 フィリップ・アーサー・ヒップスカインド

アメリカ合衆国 4 6 1 6 3 インディアナ州ニュー・パレスタイン、サウス・キャビン・コート 4 2 5 5 番

(72) 発明者 ホ・シェン・リン

アメリカ合衆国 4 6 2 1 7 インディアナ州インディアナポリス、トレベリアン・ウェイ 8 1 2 8 番

(72) 発明者 カレン・リン・ロブ

アメリカ合衆国 4 6 2 1 9 インディアナ州インディアナポリス、イースト・ローウェル・アベニュー 5 6 2 5 番

(72) 発明者 ベアトリス・ロペス・デ・ウラルデ・ガルメンディア

スペイン 2 8 1 0 0 アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、リリー・ソシエダッド・アノニマ

(72) 発明者 ホセ・エドゥアルド・ロペス

アメリカ合衆国 4 6 0 3 8 インディアナ州フィッシャーズ、チェストウィック・レイン 1 0 2 2 4 番

(72) 発明者 メアリー・マーガレット・メイダー

アメリカ合衆国 4 6 0 3 8 インディアナ州フィッシャーズ、アベリー・ロウ 1 1 1 8 8 番

(72) 発明者 マイケル・エンリコ・リチェット

アメリカ合衆国 4 6 2 5 0 インディアナ州インディアナポリス、パロン・コート 5 8 3 2 番

(72) 発明者 チュアン・シー

アメリカ合衆国 4 6 0 3 3 インディアナ州カーメル、ペブルポイント・パス 1 2 5 3 2 番

F ターム(参考) 4C033 AD12 AD17 AD20

4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC82 MA01 MA04 NA14 ZB26